



TITLE:

Three missense variants of metabolic syndrome-related genes are associated with alpha-1 antitrypsin levels(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Setoh, Kazuya

CITATION:

Setoh, Kazuya. Three missense variants of metabolic syndrome-related genes are associated with alpha-1 antitrypsin levels. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-01-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19402>

RIGHT:

1) Published source must be acknowledged and DOI cited.
DOI : 10.1038/ncomms8754 2) Must link to publisher version.

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	瀬 藤 和 也
論文題目	Three missense variants of metabolic syndrome-related genes are associated with alpha-1 antitrypsin levels （3つの代謝症候群関連遺伝子にみられるミスセンス変異は、α 1 アンチトリプシン量に関連する）		
<p>（要旨）</p> <p>【背景】α 1 アンチトリプシン（AAT）は、肝臓で主に産生される酵素で、急性相炎症マーカーとして知られている。AAT は抗プロテアーゼ機能を介して肺保護的に働くほか、免疫系や代謝系など幅広い領域での機能が近年示されてきた。血中 AAT 濃度を制御する遺伝子多型はヨーロッパ人の解析から 14 番染色体上の <i>SERPINA1</i> およびその遺伝子クラスター上の多型のみが知られている。それらの多型のうち一部の多型は西洋人に見られる AAT 欠損症の原因となる。本疾患は AAT 量減少に伴う肺保護機能の低下によって若年性慢性閉塞性肺疾患とも関連する重要な遺伝疾患である。一方、アジア人における本疾患の報告は少なく、14 番染色体上に見つかった稀な変異を除き血中 AAT 濃度の制御機構はほぼ未解明である。本研究では日本人集団に対する解析を通じて日本人の AAT 制御に関連する遺伝子多型の探索を行い、同定された多型の AAT 制御における意義について検証した。</p> <p>【方法】日本人集団として、ながはまコホートの 9,359 名のデータを用いて全ゲノム関連解析および 2 段階の追解析を行った。続いて、血中 AAT 濃度との関連が同定された多型について関連遺伝子の発現解析を行い、公開データベースを用いて転写制御の有無を検証した。さらに、一般化線形モデルを用いた解析により、飲酒・喫煙等の生活要因との関連解析や交互作用解析を行った。これらの解析では性別や年齢、体格、炎症の有無、生活要因といった諸因子の存在を考慮している。</p> <p>【結果】全ゲノム関連解析および追解析の結果から、肝臓で発現するタンパク質をコードする <i>ALDH2</i>, <i>HNF1A</i>, <i>GCKR</i> 領域のアミノ酸置換を伴う多型（順に rs671、rs1169288、rs1260326）が血中 AAT 濃度と関連することを示した($p \leq 1.5 \times 10^{-12}$)。いずれの多型も代謝症候群あるいはそれに関わる血中マーカーなどの表現型との関連が報告されているものであった。AAT とこれら 3 遺伝子の発現との相関も認められ、過去の遺伝子転写データの解析から肝細胞における転写制御にも関わっている可能性が示された。3 つの多型のうち <i>ALDH2</i> 多型 rs671 はアルコール代謝に強く関連し、AAT 濃度における rs671 と飲酒量との間には、飲酒量が多いほど rs671 の血中 AAT 濃度に与える影響が強いという交互作用が認められた ($p = 2.2 \times 10^{-4}$)。AAT 濃度と呼吸機能（一秒量）の関連は認められず、AAT 関連多型と呼吸機能の関連も rs671 を除いて認められなかった。認められた rs671 と呼吸機能の関連は AAT 濃度で補正しても失われず、AAT を介したものではないと考えられる。</p> <p>【結論】本研究では日本人集団において血中 AAT 濃度と代謝症候群に関与する 3 つ</p>			

のミスセンス遺伝子多型との有意な関連を示した。この関連は、性別、年齢、体格、炎症の有無、喫煙といった要因に左右されずにみられる。AAT 欠損症の原因遺伝子変異が稀である日本において、血中 AAT 濃度を対象とした初の全ゲノム関連解析であり、同定された多型はいずれもヨーロッパ人の解析では得られていない新規のものである。ヨーロッパ人で AAT 制御に関わるとされた多型は日本人では稀である一方、日本人で関連のある *ALDH2* 多型はヨーロッパ人で稀である。このことは、AAT 濃度制御機構の民族多様性の存在を示唆している。本研究により得られた知見は日本人における AAT の代謝調節における役割の解明ならびに関連疾患の診断、治療につながる基盤となる可能性を有している。

(論文審査の結果の要旨)

抗炎症作用を持ち組織修復にも関連するα 1アンチトリプシンの血中濃度に影響する因子は明らかになっていない。本研究では、健常日本人集団 9,804 人を対象としたゲノム疫学研究から、α1 アンチトリプシン濃度と関連する遺伝因子を検討した。血中の α1 アンチトリプシン濃度を量的形質としてそれと関連する遺伝子多型を網羅的ゲノム解析および独立検体群での再現性解析で探索したところ、2 番染色体の *GCKR* 遺伝子、12 番染色体の *ALDH2*, *HNF1A* 遺伝子に α1 アンチトリプシン濃度と関連するミスセンス変異を同定した。このうち *ALDH2* の多型はアジア人で飲酒量を規定する多型であるため、飲酒頻度の影響を加味し検討を行ったところ、飲酒も α1 アンチトリプシン濃度に関連すること、*ALDH2* 多型と α1 アンチトリプシン濃度との関連は飲酒頻度が多いほど強まることが示された。*HNF1A* は α1 アンチトリプシン産生に必須の転写因子をコードする遺伝子であり、従来から α1 アンチトリプシンとの関連が示唆されてきたが、本研究で両者の関連が明確になった。またメカニズムは明らかではないものの、炎症や糖・脂質代謝と関連する *GCKR* の多型が、それらとは独立して α1 アンチトリプシンと関連することも見出された。

以上の研究は、ゲノム疫学的アプローチを通して遺伝・環境因子による健常者の α1 アンチトリプシン濃度の調節機構の解明に貢献するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 12 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

